

Erteilt auf Grund der VO. vom 12. 5. 1943. – RGBL. II S. 150



AUSGEGEBEN AM
22. DEZEMBER 1952

REICHSPATENTAMT
PATENTSCHRIFT

Nr. 766 207
KLASSE 12p GRUPPE 101
I 67372 IVc/12p

Nachträglich gedruckt durch das Deutsche Patentamt in München

(§ 20 des Ersten Gesetzes zur Änderung und Überleitung von Vorschriften
auf dem Gebiet des gewerblichen Rechtsschutzes vom 8. Juli 1949)

Dr. Max Bockmühl, Dr. Gustav Ehrhart, Frankfurt/Main,
Dr. Otto Eisleb, Hofheim und Dr. Leonhardt Stein, Bad Soden (Taunus)
sind als Erfinder genannt worden

I. G. Farbenindustrie A. G., Frankfurt/Main

Verfahren zur Herstellung von basischen Verbindungen
der Diarylmethanreihe

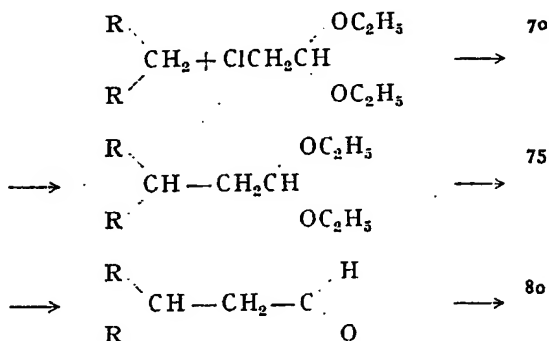
Patentiert im Deutschen Reich vom 9. Juli 1940 an
Der Zeitraum vom 8. Mai 1945 bis einschließlich 7. Mai 1950 wird auf die Patentdauer nicht angerechnet
(Ges. v. 15. 7. 51)
Patenterteilung bekanntgemacht am 16. Oktober 1952

Es wurde gefunden, daß man zu basischen Verbindungen der Diarylmethanreihe, deren Arylreste auch untereinander verbunden sein können und die an dem die Arylreste tragenden Methankohlenstoff basische Alkylreste mit mindestens 2 C-Atomen in gerader Kette enthalten, auf folgende Weise gelangen kann:

Man kann ein Diarylmethan mit einem Aminoalkylhalogenid, dessen Aminogruppe durch Alkylgruppen substituiert sein kann, dessen halogentragende Alkylgruppe mindestens 2 C-Atome in gerader Kette enthält und in welchem zwei Alkylgruppen durch Brückenbindung miteinander verknüpft sein können, unter Verwendung halogenwasserstoffabspaltender Mittel umsetzen. Zum Beispiel erhält man durch Umsetzung von Diäthylaminoäthyl- oder Piperidinoäthylchlorid mit Diphenylmethan unter Verwendung von Natrium, Natriumamid, Phenylnatrium oder einer

10 15 20

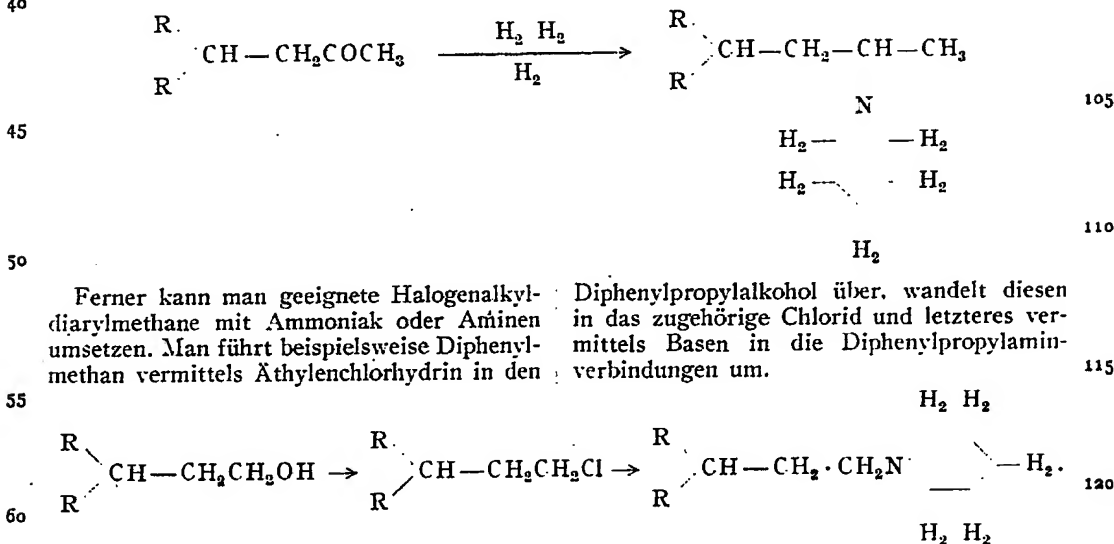
wasserstoffabspalten Diphenylpropionaldehydacetat, das sich durch Hydrolyse in den zugehörigen Aldehyd überführen läßt. Dieser gibt bei Hydrierung in Gegenwart von Ammoniak, primären oder sekundären Aminen die entsprechenden Diphenylpropylaminverbindungen. 65


$$\begin{array}{c} \text{R} \\ \text{Piperidin} \xrightarrow{\text{H}_2} \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{H}_2 \text{ H}_2 \\ \text{---} \\ \text{H}_2 \text{ H}_2 \end{array} \text{--- H}_2 \\ \text{R} \end{array} \quad 85$$

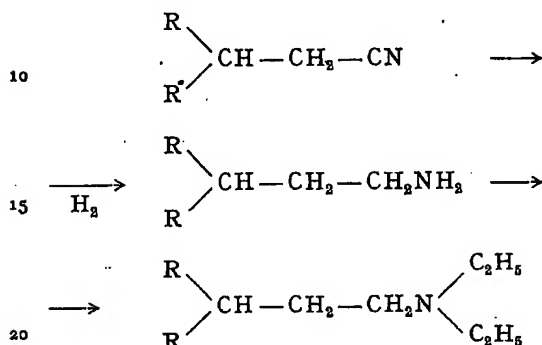
Geht man von Diphenyläthylmethylketon (Benzhydrylacetone) aus, so gelangt man beispielsweise durch Hydrierung in Gegenwart von Piperidin zu α , α -Diphenylpiperidinobutan. 95

$$\begin{array}{c}
 -H_2 \\
 \\
 \longrightarrow \begin{array}{c} R \\ \diagdown \\ CH-CH_2-CH-CH_3 \\ \diagup \\ R \end{array} \\
 \\
 \begin{array}{c} N \\
 H_2- \quad -H_2 \\
 H_2- \quad -H_2 \\
 H_2
 \end{array}
 \end{array}$$

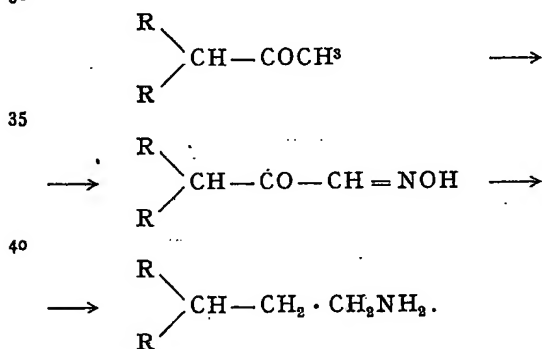
Diphenylpropylalkohol über, wandelt diesen in das zugehörige Chlorid und letzteres vermittels Basen in die Diphenylpropylaminverbindungen um.



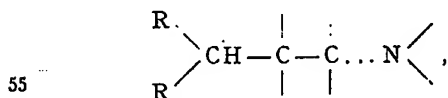
Auch kann man von einer nitrilhaltigen Diphenylmethanverbindung ausgehen, wie dem β, β -Diphenylpropionsäurenitril, welches man katalytisch zum Amin hydriert, worauf man gegebenenfalls die erhaltene Aminoverbindung alkyliert.



Endlich kann man Diaryl-alkylketone in die Isonitrosoverbindungen und letztere durch Reduktion in die zugehörigen Amine überführen, die gegebenenfalls noch alkyliert werden können. So kann man 1, 1-Diphenylacetone zum Diphenylisonitrosoketon nitrosieren, das sich durch Reduktion in das zugehörige Alkamin bzw. Amin überführen läßt.



Die Verfahrensprodukte bilden wasserlösliche Salze und zeigen sehr gute krampflösende Eigenschaften. Sie sollen daher als Arzneimittel oder zum Aufbau neuer Arzneistoffe verwendet werden. Sie besitzen die allgemeine Formel



in welcher also das Methankohlenstoffatom mit dem Stickstoffatom durch eine gerade Kette von mindestens 2 C-Atomen verbunden ist und diese Kette außerdem auch verzweigt sein kann.

Beispiele

1. Zu 101 g feingeschnittenem Natriumdraht in 100 ccm Benzol läßt man unter Rühren eine Mischung von 336 g Diphenylmethan und 235 g Chlorbenzol eintropfen. Die Temperatur wird zweckmäßig durch schwaches Kühlen auf etwa 35° gehalten. Nach etwa 7 bis 8 Stunden ist die Reaktion beendet. Dann läßt man ebenfalls bei 35° 240 g Piperidinoäthylchlorid eintropfen, rührt 1 Stunde bei Zimmertemperatur und kocht schließlich 1 Stunde unter Rückfluß. Die erkaltete Reaktionsmasse wird mit Wasser versetzt. Die benzolische Schicht wird abgetrennt und mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Beim Alkalischemachen der sauren Lösung scheidet sich das α, α -Diphenyl- γ -piperidinopropan als Öl ab, welches unter 8 mm Druck bei 210 bis 220° siedet. Zur Darstellung des Chlorhydrats löst man die Base in Äther und säuert mit alkoholischer Salzsäure schwach an, wobei das zuerst ölig abgeschiedene Chlorhydrat sehr bald kristallinisch erstarrt. Durch Umkristallisieren aus Alkohol und Äther erhält man farblose Kristalle, die bei 214 bis 215° schmelzen.

2. Zu 11 g feingeschnittenem Natriumdraht in 100 ccm Benzol gibt man unter Rühren eine Mischung von 27 g Chlorbenzol und 34 g Diphenylmethan. Die Temperatur wird etwa 7 Stunden lang auf 35 bis 40° gehalten. Dann läßt man 21 g Morpholinoäthylchlorid unter schwacher Kühlung bei etwa 30 bis 35° eintropfen, rührt 1 Stunde bei Zimmertemperatur und kocht dann schließlich noch 1 Stunde unter Rückfluß. Man arbeitet wie im Beispiel 1 auf und erhält das α, α -Diphenyl- δ -morpholinopropan, welches unter 8 mm Druck bei 210 bis 220° siedet. Das Chlorhydrat bildet farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 205 bis 206°.

3. Zu 10 g feingeschnittenem Natriumdraht in 100 ccm Benzol läßt man 25 g Chlorbenzol zutropfen. Die Temperatur steigt sehr bald und wird durch schwaches Kühlen auf 35° gehalten. Nach 2 Stunden ist die Reaktion beendet. Dann läßt man eine Lösung von 33 g Fluoren in 100 ccm Benzol zufließen, wobei nur geringe Temperaturerhöhung eintritt. Nach einstündigem Rühren bei Zimmertemperatur läßt man unter Kühlung 24 g Piperidinoäthylchlorid eintropfen. Zur Vervollständigung der Reaktion läßt man 1 Stunde bei Zimmertemperatur nachrühren und dann noch 1 Stunde unter Rückfluß kochen. Man erhält das α -Diphenyl- γ -piperidinopropan vom Kp. 230 bis 240° bei 7 mm Druck. Das Chlorhydrat schmilzt bei 205°.

4. Zu 5,5 g feingeschnittenem Natriumdraht in 50 ccm Benzol läßt man unter Rüh-

ren ein Gemisch von 13,5 g Chlorbenzol und 17 g Diphenylmethan eintropfen. Die Temperatur hält man 7 bis 8 Stunden lang auf 35 bis 40°. Dann läßt man bei 35° eine Lösung von 20 g 1,3-Piperidinopropylbromid in 50 ccm Benzol eintropfen und kocht zur Vervollständigung der Reaktion noch 1 Stunde unter Rückfluß. Das erhaltene α, α -Diphenyl- δ -piperidinobutan siedet unter 8 mm Druck bei 225 bis 235°. Sein Chlorhydrat schmilzt bei 171°.

5. Zu 11 g feingeschnittenem Natriumdraht in 50 ccm Benzol läßt man unter Rühren ein Gemisch von 27 g Chlorbenzol und 34 g Diphenylmethan zutropfen. Man verfährt wie oben und läßt dann bei 35° 30 g α -Piperidino- β -chlorpropan zutropfen. Man erhält das α, α -Diphenyl- β -methyl- γ -piperidinopropan vom Kp. 220 bis 230° bei 13 mm Druck. Schmelzpunkt des Chlorhydrats 211 bis 212°.

6. Aus Diphenylmethan und N-Methyl-3-chlorpiperidin erhält man unter den gleichen Bedingungen das Diphenyl-[N-methylpiperidyl-(3)]-methan, welches unter 8 mm Druck bei 195 bis 200° siedet. Das Chlorhydrat schmilzt unscharf bei 110 bis 120° unter Zersetzung.

7. 67,2 g Diphenylmethan geben mit 60 g Chloracetaldehydacetale in benzolischer Lösung unter Verwendung von 20 g Natrium und 50 g Chlorbenzol das Diphenylpropionaldehydacetale, das durch einstündiges Erhitzen auf dem Dampfbad mit 100 ccm 2 n-Schwefelsäure unter Umschütteln in den freien Aldehyd übergeführt wird. Der Siedepunkt des Aldehyds ist 190 bis 200° bei 13 mm Druck. Zur Überführung des Aldehyds in das Amin werden 5,6 g Aldehyd in Gegenwart von 3 g Piperidin in alkoholischer Lösung und von Nickel als Katalysator hydriert. Das Hydrierungsprodukt wird wie üblich aufgearbeitet und stellt das α, α -Diphenyl- γ -piperidinopropan dar.

8. 84 g Diphenylmethan geben mit 61 g Essigsäurechloräthylester unter Verwendung von Chlorbenzol und Natrium den Essigsäure-1,1-diphenylpropylester-(3), der bei 200° und 18 mm Druck destilliert. Zum Verseifen der Acetylverbindung werden 14 g Ester mit 40 ccm Alkohol und 20 g Ätzkali 2 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verdünnt, ausgeäthert und der Ätherrückstand im Vakuum abdestilliert. Das Diphenylpropanol, das auch durch Reduktion von β, β -Diphenylpropionsäureester mit Na und Alkohol gewonnen werden kann, siedet unter 18 mm Druck zwischen 180 und 190°. Zur Überführung in das Chlorid werden 10 g Diphenylpropanol mit 25 ccm Benzol und 10 g Thionylchlorid 2 Stunden auf dem Dampfbad gekocht.

Das erhaltene Chlorid wird nach Entfernen der flüchtigen Stoffe mit 10 g Piperidin auf dem Dampfbad umgesetzt. Nach Aufarbeiten des Reaktionsproduktes erhält man das α, α -Diphenyl- γ -piperidinopropan.

9. 77 Gewichtsteile Diphenylmethan, 77 Gewichtsteile Toluol, 65 Gewichtsteile β -Chloräthyl-diäthylamin und 20 Gewichtsteile fein pulverisiertes Natriumamid werden zusammen 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird zur Auflösung des ausgeschiedenen Natriumchlorids Wasser zugesetzt; der abgetrennten Toluollösung wird die Base durch Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure entzogen. Sie wird daraus mit Natronlauge als Öl abgeschieden, in Äther aufgenommen, abgetrennt und nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat destilliert. Kp. 170 bis 175°. Die Base, nämlich α, α -Diphenyl- γ -diäthylaminopropan, ist ein farbloses Öl. Das Hydrochlorid, aus der Base in Äther mit alkoholischer Salzsäure bereitet, ist ein farbloses Kristallpulver, das bei 143 bis 144° schmilzt.

10. 46 Gewichtsteile Fluoren, 80 Gewichtsteile Toluol, 37 Gewichtsteile β -Chloräthyl-diäthylamin und 11 Gewichtsteile fein pulverisiertes Natriumamid werden zusammen unter Rühren erhitzt. Ab 60° beginnt die Reaktion. Das Gemisch wird langsam bis auf 100° erhitzt und 4 Stunden dabei gehalten. Nach dem Abkühlen wird verdünnte Salzsäure bis zur congosauren Reaktion zugesetzt. Aus der abgetrennten wäßrigen Salzlösung wird mit Natronlauge die Base gefällt, die unter 4 mm Druck bei 192 bis 210° als farbloses dickes Öl destilliert. Das Diäthylaminoäthylfluoren bildet ein gut kristallisierendes saures Sulfat, das sich aus Alkohol umkristallisieren läßt und in Wasser leicht löslich ist. Schmelzpunkt 217 bis 218°.

11. 13,7 g Benzhydriylacetone (Diphenyläthylmethylketone) werden in 200 ccm Alkohol mit 10 ccm 54%igem wäßrigem Methylamin in Gegenwart eines Nickelkatalysators bei 120° und 50 Atm. Druck mit Wasserstoff gerührt. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird vom Nickel abgesaugt, der Alkohol abdestilliert und der Rückstand mit verdünnter Natronlauge und Äther behandelt. Die getrocknete ätherische Lösung wird mit ätherischer Salzsäure angesäuert, wobei sich sofort das α, α -Diphenyl- γ -methylaminobutan-chlorhydrat abscheidet. Nach dem Umlösen aus Alkohol und Essigester erhält man farblose Prismen vom Schmelzpunkt 170 bis 172°.

12. Aus molekularen Mengen Diphenylmethan und Dimethylaminoäthylchlorid erhält man gemäß Beispiel 9 unter Verwendung von Natriumamid als halogenwasserstoffabsplattendem Mittel das α, α -Diphenyl- γ -dimethylaminopropan. Siedepunkt der Base 170

bis 173° unter 10 mm Druck. Das Chlorhydrat zeigt den Schmelzpunkt 168°.

13. Aus molekularen Mengen Diphenylmethan und Pyrrolidinoäthylchlorid. (Kp₃₅ 80 bis 81°) erhält man unter Verwendung von Natriumamid das α, α -Diphenyl- γ -pyrrolidinopropan vom Siedepunkt 190 bis 192° bei 4 mm Druck. Das primäre Phosphat schmilzt bei 160 bis 161°.

14. 19 g Benzhydriylacetone und 19 g Piperidin werden in alkoholischer Lösung in Gegenwart eines Nickelkatalysators bei 125° und etwa 50 atü hydriert. Das entstandene α, α -Diphenyl- γ -piperidinobutan zeigt den Siedepunkt 200 bis 203° unter 6 mm Druck. F. des Chlorhydrates 214°.

15. 11,9 g Natrium in 50 ccm Benzol und 29 g Chlorbenzol werden mit 43,3 g Diphenylmethan umgesetzt und dann mit 29 g 1-Chlor-2-piperidinopropan, dargestellt aus α -Brompropionsäureäthylester gemäß Helv. Chim. Acta Bd. 5, S. 476, umgesetzt. Das α, α -Diphenyl- γ -piperidinobutan siedet bei etwa 205° unter 6 mm Druck. Die Verbindung ist identisch mit der nach Beispiel 14 erhaltenen.

PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von basischen Verbindungen der Diarylmethanreihe,

deren Arylreste auch untereinander verbunden sein können und die im Methankohlenstoff basische Alkylreste von mindestens 2 Kohlenstoffatomen in gerader Kette enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß man Diarylmethane mit Aminoalkylhalogeniden, deren Aminogruppe durch Alkylgruppen substituiert sein kann, deren halogentragende Alkylgruppe mindestens 2 C-Atome in gerader Kette enthält und in welchen zwei Alkylgruppen durch Brückenbindung miteinander verknüpft sein können, unter Verwendung von halogenwasserstoffabspaltenden Mitteln kondensiert; oder daß man Diarylmethane, an deren Methankohlenstoff ein in geeignetem Abstand carbonylhaltiger Alkylrest steht, in Gegenwart von Ammoniak, primären oder sekundären Basen hydriert; oder daß man Diarylalkylketone in die Isonitrosoverbindungen und letztere durch Reduktion in die zugehörigen Amine überführt und diese gegebenenfalls alkyliert; oder daß man geeignete Halogenalkyldiarylmethane mit Ammoniak oder Aminen umsetzt; oder daß man Diarylalkylmethane, die im aliphatischen Rest eine Nitrilgruppe enthalten, reduziert und die so erhaltenen Amine gegebenenfalls alkyliert.